

Prevention of lower respiratory tract infection in mechanically ventilated patients : study of the effect of a novel regime of selective decontamination in combination with short-term systemic antibiotic prophylaxis

Citation for published version (APA):

Aerdt, S. J. A. (1989). *Prevention of lower respiratory tract infection in mechanically ventilated patients : study of the effect of a novel regime of selective decontamination in combination with short-term systemic antibiotic prophylaxis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19890217sa>

Document status and date:

Published: 01/01/1989

DOI:

[10.26481/dis.19890217sa](https://doi.org/10.26481/dis.19890217sa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 May. 2023

Summary and general discussion

Introduction

Lower respiratory tract infection is a major problem in mechanically ventilated patients. In patients requiring prolonged mechanical ventilation the incidence of respiratory tract infection may be as high as 60 percent, resulting in a considerable increase of morbidity, of the length and costs of hospitalization and probably also of mortality.

Colonization of the oropharynx and of the stomach with potentially pathogenic microorganisms plays a key role in the development of lower respiratory tract infection (chapter II):

- Early lower respiratory tract infection (occurring in the first five days after admission) is frequently caused by oropharyngeal commensal microorganisms (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*), that reach the lower airways by aspiration at the onset of acute disease or at intubation.

- Soon after the onset of disease, colonization of the oropharynx and of the stomach with high concentrations of Gram-negative bacilli occurs in almost all critically ill patients. Aspiration of oropharyngeal and gastric contents around the cuff of the endotracheal tube, which frequently takes place, spreads Gram-negative bacilli into the lower respiratory tract, where infection may result.

Since oropharyngeal and gastric contents are the principal source of microorganisms causing lower respiratory tract infection, a reasonable strategy of infection prevention would be the elimination of potentially pathogenic microorganisms from these sites.

Selective decontamination of the digestive tract is a novel method of infection prevention. It aims at the elimination of potentially pathogenic microorganisms from the digestive tract, at the same time leaving the autochthonous anaerobic flora intact. Parts of this anaerobic flora protect against colonization of the digestive tract with Gram-negative bacilli. This protective effect is called microbial colonization resistance (chapter I).

Selective decontamination has proved to be effective in the prevention of infections in neutropenic patients. The first studies in mechanically ventilated patients also showed a beneficial effect of selective decontamination on the infection rate. However, these first studies were not prospectively controlled; the infection rates were compared with those in historical control groups. Moreover, the regime of selective decontamination used in these studies contained tobramycin, which car-

ries the risk of disturbance of microbial colonization resistance, as well as -especially in patients with impaired renal function- a small risk of toxicity by tobramycin resorption.

Study design

Our study provides a prospective, controlled assessment of the effect of a novel regime of selective decontamination on the lower respiratory tract infection rate in patients receiving prolonged (at least five days) mechanical ventilation.

On admission patients were randomly allocated to one of three groups. Patients in both control groups I (n=18) and II (n=21) did not receive antibiotic prophylaxis, antibiotics were administered only on clinical evidence of infection. In group I infections were treated with antibiotics known to disturb the microbial colonization resistance, whereas in group II the use of antibiotics was restricted to those that are known not to have such effect. The aim of this part of the study was to determine the influence of antibiotics from these different categories on the colonization and infection rate.

Patients in group III (n=17) received a regime of selective decontamination from admission until extubation, in conjunction with a short course of systemic cefotaxime. Selective decontamination consisted of norfloxacin 50 mg, polymyxin E 200 mg and amphotericin B 500 mg, administered four times daily via the gastric tube. A sticky paste containing 2% concentrations of the same agents was applied to the buccal mucosa four times daily. Intravenous cefotaxime (500 mg) was administered to patients in group III eight hourly during the first five days of admission.

Results

On admission the oropharynx was frequently colonized with commensal microorganisms and, less often, with Gram-negative bacilli. In both control groups this colonization persisted and often resulted in early lower respiratory tract infection. In group III all oropharyngeal commensals and Gram-negative bacilli were eradicated from the upper and lower respiratory tract and early lower respiratory tract infection was completely prevented.

Patients in both control groups frequently acquired new microorganisms – predominantly Gram-negative bacilli – in oropharynx and stomach. Eighty-three percent of the patients in group I and 90% of the patients in group II acquired at least one new species of microorganisms in their oropharynx during admission. New colonizations of the stomach occurred in 94% of the patients in group I and in 90% of the patients in group II. In group III selective decontamination virtually prevented the acquisition of new microorganisms at both sites (chapter IV).

The administration of antibiotics that disturb the microbial colonization resistance

(group I) caused a significant increase of the concentration of Gram-negative bacilli in oropharynx and stomach, whereas antibiotic therapy in group II did not affect the oropharyngeal or gastric concentration of Gram-negative bacilli. Although an increase in the oropharyngeal and gastric concentration of microorganisms increases the risk of lower respiratory tract infection, there was no significant difference in the respiratory tract infection rate between group I and group II. In group I, 14 patients (78%) together acquired 25 lower respiratory tract infections, versus 13 patients (62%) who acquired 22 infections in group II ($p=0.47$). In both control groups, colonization of oropharynx and stomach played a pivotal role in the pathogenesis of lower respiratory tract infection: over 90% of the respiratory tract infections in these groups were preceded by colonization of oropharynx, stomach or both with the causative microorganism.

In the group of patients receiving selective decontamination and systemic cefotaxime, the incidence of lower respiratory tract infection was significantly lower than in both control groups: only one patient (6%) in group III acquired lower respiratory tract infection ($p<0.001$). This infection was not preceded by oropharyngeal or gastric colonization with the causative microorganism (chapter V).

Most lower respiratory tract infections in both groups were caused by Gram-negative bacilli. However, in the etiology of early respiratory tract infection the commensal flora of the oropharynx (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and especially *Haemophilus influenzae*) also played an important role.

The regime of selective decontamination and systemic antimicrobial prophylaxis used in this study decreased the costs of antibiotic therapy to such an extent that it more than outweighed the costs of the regime. Although the costs of routinely performed cultures were lowest in group III, the total costs of bacteriological investigations in this group were higher than in both other groups. This was entirely due to the costs of the surveillance cultures of oropharynx, stomach and rectum, which are necessary to monitor the effect of selective decontamination. Despite this, we found the application of our regime of selective decontamination in mechanically ventilated patients cost-effective in that it provides great benefits without – or with only few – extra costs (chapter VI).

Discussion

The use of antibiotics that disturb the autochthonous anaerobic flora and thus the microbial colonization resistance, increases the concentrations of Gram-negative bacilli in the oropharynx and in the stomach of critically ill patients. This increases the risk of lower respiratory tract infection. However, elimination of this risk (group II) only slightly reduced the incidence of lower respiratory tract infection. This might be explained by the fact that, in these critically ill patients, the physio-

logical colonization resistance (swallowing, salivation, coughing, etc.) also is severely reduced, by disease itself as well as by endotracheal intubation and other medical interventions. In moderately ill patients the restriction of the use of antibiotics to those that do not affect the autochthonous anaerobic flora might be sufficient to prevent colonization and infection with Gram-negative bacilli. In mechanically ventilated patients it certainly is not, which necessitates the addition of other prophylactic measures.

Selective decontamination of the oropharynx and of the lower digestive tract (in combination with short-term systemic cefotaxime) was very effective both in eradicating already existing colonization and in preventing new colonization of the oropharynx and of the stomach of mechanically ventilated patients. Elimination of these major sources of microorganisms causing lower respiratory tract infection resulted in a highly significant decrease of the incidence of unit-acquired respiratory tract infection.

The addition of short-term antibiotic prophylaxis to the regime for the first days after intubation is necessary because, at admission at the ICU, oropharyngeal microorganisms often have already gained access to the lower respiratory tract where they can not be reached by antibiotics that are topically applied to the higher airways.

An additional advantage of selective decontamination is that, if bowel movements are not impaired, the antibiotics applied to the stomach also decontaminate the lower digestive tract and the faeces. This eliminates a major source of endogenous infection, of endotoxaemia and of cross-infection. Furthermore, the elimination of Gram-negative bacilli from oropharynx and lower digestive tract eliminates two major sites of development of resistance to antibiotics.

Conclusions

The use of antibiotics which disturb the autochthonous anaerobic flora of oropharynx and lower digestive tract, gives rise to an increase in concentrations of Gram-negative bacilli in stomach and oropharynx of critically ill patients. The use of these antibiotics in hospitalized patients should be avoided if possible.

Selective decontamination with norfloxacin, polymyxin E and amphotericin B in combination with short-term systemic cefotaxime proved to be an effective, safe and cost-efficient strategy for the prevention of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A regime of selective decontamination in association with an initial course of systemic antibiotic prophylaxis should be applied from an early stage in all patients requiring prolonged mechanical ventilation.

Samenvatting en discussie

Inleiding

Infecties van de lagere luchtwegen vormen een groot probleem bij kunstmatig beademde patiënten. Bij patiënten die gedurende langere tijd moeten worden beademd, stijgt de incidentie van deze infecties tot boven de 60 procent. Lagere luchtweginfecties resulteren in een stijging van de morbiditeit, van opnameduur en -kosten en waarschijnlijk ook van de mortaliteit.

Kolonisatie van de oropharynx en van de maaginhoud met potentieel pathogene micro-organismen spelen een sleutelrol in de pathogenese van infecties van de lagere luchtwegen (Hoofdstuk II).

Voor zover infecties ontstaan gedurende de eerste dagen na opname, worden zij meestal veroorzaakt door micro-organismen die als commensaal in de oropharynx vóórkomen, te weten: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* en *Staphylococcus aureus*. Deze micro-organismen bereiken de lagere luchtwegen door aspiratie, optredend tijdens of kort na het ontstaan van ziekte of trauma, of tijdens het intuberen.

Bij ernstig zieke patiënten raken oropharynx en maaginhoud meestal snel gekoloniseerd met Gram-negatieve bacillen, dikwijls in hoge concentraties. Door aspiratie van maag- en keelinhoud langs de manchet van de endotracheale tube -hetgeen frequent voorkomt- bereiken deze Gram-negatieve bacillen de lagere luchtwegen, waar zich vervolgens een infectie kan ontwikkelen.

Oropharynx en maag zijn dus de belangrijkste bronnen van verwekkers van lagere luchtweginfecties bij beademde patiënten. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat eliminatie van potentieel pathogene micro-organismen uit oropharynx en maag zal leiden tot een reductie van het aantal infecties van de lagere luchtwegen.

Selectieve decontaminatie van de tractus digestivus is een nieuwe methode van infectiepreventie, waarbij wordt gestreefd naar de eliminatie van (aerobe) potentieel pathogene micro-organismen uit de tractus digestivus. De anaerobe intestinale flora wordt hierbij intact gelaten. Deze anaerobe flora (of althans een deel daarvan) speelt een belangrijke rol bij de bescherming van de tractus digestivus tegen kolonisatie met Gram-negatieve bacillen. Dit beschermend effect wordt microbiële kolonisatieweerstand genoemd (Hoofdstuk II).

Bij neutropenische patiënten bleek de toepassing van selectieve decontaminatie te resulteren in een sterke reductie van het aantal infecties. Ook de eerste onderzoeken naar het effect van selectieve decontaminatie bij kunstmatig beademde patiënten tonen een vermindering van het aantal infecties. Echter, bij deze eerste onderzoeken ontbrak een prospectieve controle. De resultaten werden vergeleken met de incidentie van infecties in historische controlegroepen. Voorts bevatten vrijwel alle tot nu toe onderzochte regimes tobramycine. Dit is duur en kan bovendien – met name bij patiënten met gestoorde nierfunctie – leiden tot toxiciteit ten gevolge van tobramycine resorptie.

Opzet van het onderzoek

Dit proefschrift beschrijft een prospectief gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een nieuw regime van selectieve decontaminatie op de incidentie van lagere luchtweginfecties bij patiënten die langdurig (gedurende tenminste vijf dagen) kunstmatig werden beademd.

Bij opname werden de patiënten willekeurig verdeeld over drie groepen. Patiënten in beide controle groepen I (n=18) en II (n=21) ontvingen geen antibiotische profylaxe; antibiotica werden uitsluitend voorgeschreven als er sprake was van een infectie. In groep I werden infecties behandeld met antibiotica die de anaerobe flora van de tractus digestivus (en dus de microbiële kolonisatieweerstand) verstoren, terwijl in groep II uitsluitend middelen werden gebruikt zonder invloed op de microbiële kolonisatieweerstand. Het doel van dit deel van de studie was, de verschillen in de invloed van antibiotica uit deze twee categorieën op de frequentie van kolonisatie en infectie te bepalen.

Bij patiënten in groep III (n=17) werd van opname tot detubatie een regime van selectieve decontaminatie toegepast. Het regime bestond uit norfloxacin 50 mg, polymyxine E 200 mg en amfotericine B 500 mg, vier maal daags toegediend via de maagsonde. Een mondpasta die dezelfde middelen bevatte (elk in een concentratie van 2%) werd vier maal daags in de mond aangebracht. Patiënten in groep III kregen voorts systemische antibiotische profylaxe (cefotaxime 3 dd 500 mg i.v.), maar dit alleen gedurende de eerste vijf dagen.

Resultaten

Bij opname was de oropharynx vaak gekoloniseerd met commensale micro-organismen en, zij het minder frequent, met Gram-negatieve bacillen. In beide controlegroepen bleef deze kolonisatie niet alleen bestaan, zij gaf bovendien frequent aanleiding tot infecties van de lagere luchtwegen (die zich vaak al manifesteerden gedurende de eerste dagen na opname). In groep III werden alle commensale micro-organismen en Gram-negatieve bacillen uit de oropharynx geëlimineerd en werd vroege infectie van de lagere luchtwegen volledig voorkómen.

Patiënten in beide controlegroepen verwierven tijdens opname frequent nieuwe micro-organismen – vooral Gram-negatieve bacillen – in de oropharynx zowel als in de maag. Drieëntachtig procent van de patiënten in groep I en 90% van de patiënten in groep II verwierven tenminste één nieuw micro-organisme in de oropharynx gedurende het verblijf op de intensive care. Nieuwe microbiële kolonisatie van de maaginhoud kwam voor bij 94% van de patiënten in groep I en bij 90% van de patiënten in groep II. In groep III voorkwam selectieve decontaminatie de acquisitie van nieuwe micro-organismen in maag en oropharynx vrijwel volledig (Hoofdstuk IV).

Het toedienen van antibiotica (in groep I) die de microbiële kolonisatieweerstand verstoren, leidde tot een stijging van de concentratie Gram-negatieve bacillen in oropharynx en maag. Het gebruik van middelen zonder invloed op de kolonisatieweerstand in groep II leidde niet tot veranderingen in de concentraties Gram-negatieve bacillen. Desondanks was er geen significant verschil tussen groep I en II voor wat betreft de incidentie van infecties van de lagere luchtwegen: in groep I kregen 14 patiënten (78%) tezamen 25 lagere luchtweginfecties, terwijl 13 patiënten (62%) in groep II in totaal 22 infecties kregen.

De meeste infecties van de lagere luchtwegen in beide controlegroepen werden veroorzaakt door Gram-negatieve bacillen. In de etiologie van de vroege luchtweginfecties (optredend gedurende de eerste dagen van beademing), speelden micro-organismen die als commensaal in de oropharynx voorkomen eveneens een belangrijke rol.

In beide controlegroepen speelde kolonisatie van oropharynx en maaginhoud een sleutelrol in de pathogenese van infecties van de lagere luchtwegen: meer dan 90% van de luchtweginfecties in deze beide groepen werd voorafgegaan door kolonisatie van oropharynx, maaginhoud of beide met hetzelfde micro-organisme. De toepassing van selectieve decontaminatie in combinatie met systemisch cefotaxime leidde tot een significante reductie van de incidentie van lagere luchtweginfecties. Slechts één patiënt (6%) in groep III kreeg een lagere luchtweginfectie tijdens opname. Deze infectie werd niet voorafgegaan door kolonisatie van maaginhoud of oropharynx met het desbetreffende micro-organisme (Hoofdstuk V).

Het in deze studie gebruikte regime van selectieve decontaminatie in combinatie met systemische antibiotische profylaxe leidde tot een daling van de kosten van antibiotische therapie die meer dan opwoog tegen de kosten van het regime.

Hoewel de kosten van het gebruikelijke bacteriologisch onderzoek het laagst waren in groep III, waren de totale kosten van bacteriologisch onderzoek in deze groep hoger dan in beide controlegroepen. Dit werd veroorzaakt door de kosten van de bewakingskweken, die noodzakelijk zijn om het effect van selectieve decontaminatie te vervolgen. Aangezien deze kweken meestal negatief uitvallen, zouden de tarieven aangepast kunnen worden, zodat selectieve decontaminatie

ook in dit opzicht voordeliger zou worden. Bovendien kan de frequentie van de bewakingskweken worden gereduceerd.

Discussie

Het gebruik van antibiotica die de autochtone anaerobe flora van de tractus digestivus – en dus de microbiële kolonisatieweerstand – verstoren, leidt bij ernstig zieke patiënten tot een stijging van de concentraties van Gram-negatieve bacillen in oropharynx en maag. Dit vergroot de kans op lagere luchtweginfecties. Toch leidde eliminatie van dit risico in groep II slechts tot een geringe reductie van de incidentie van lagere luchtweginfecties. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk gelegen in het feit dat, bij deze ernstig zieke patiënten, de fysiologische kolonisatieweerstand (slikken, hoesten, speekselvloed etc.) ook verstoord is. Deze verstoring kan worden veroorzaakt door de ziekte, alsook door intubatie en ander medisch handelen.

Bij patiënten die minder ernstig ziek zijn kan verwacht worden dat beperking van het arsenaal antibiotica tot middelen die de kolonisatieweerstand niet verstoren zal leiden tot preventie van kolonisatie en infectie met Gram-negatieve bacillen. Bij de door ons onderzochte categorie patiënten was dit niet het geval, hetgeen verdergaande profylactische maatregelen noodzakelijk maakt.

Selectieve decontaminatie in combinatie met kortdurende systemische toediening van cefotaxime zorgde ervoor dat micro-organismen die de oropharynx en de lagere luchtwegen reeds koloniseerden werden geëlimineerd en voorkwam bovendien acquisitie van nieuwe micro-organismen in oropharynx en maag van beademde patiënten. Hiermede werden de twee belangrijkste bronnen van bacteriën die lagere luchtweginfecties veroorzaken geëlimineerd, hetgeen resulteerde in een significante reductie van de incidentie van op de intensive care verworven lagere luchtweginfecties.

Selectieve decontaminatie elimineert niet alleen Gram-negatieve bacillen uit het bovenste deel van de tractus digestivus, doch – bij intacte peristaltiek – ook uit het onderste deel van de tractus digestivus en de faeces. De voordelen hiervan zijn: de eliminatie van een belangrijke bron van infectie en kruisinfectie, alsook van een bron van endotoxaemie. Verder verdwijnen met de eliminatie van Gram-negatieve bacillen uit oropharynx en het lagere deel van de tractus digestivus twee belangrijke plaatsen waar resistentie tegen antibiotica zich kan ontwikkelen.

Conclusies

Het gebruik van antibiotica die de kolonisatieweerstand verstoren leidt tot een stijging van de concentraties Gram-negatieve bacillen in oropharynx en maag van

ernstig zieke patiënten. Het gebruik van deze antibiotica dient bij gehospitaliseerde patiënten waar mogelijk te worden vermeden.

Selectieve decontaminatie met norfloxacin, polymyxine E en amfotericine B in combinatie met kortdurende systemische cefotaxime profylaxe bleek een veilige, effectieve en kostendekkende manier om lagere luchtweginfecties bij langdurig beademde patienten te voorkomen. Bij patiënten waarvan wordt verwacht dat zij langer dan enkele dagen kunstmatig zullen moeten worden beademd, is vanaf de start van de beademing, de toepassing van selectieve decontaminatie in combinatie met kortdurende systematische profylaxe geïndiceerd.